

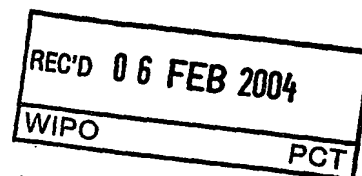
10/539845
PCT/DE 03/04203

BUNDE●REPUBLIC DEUT●CHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



DE 103/4203



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 61 807.0

Anmeldetag: 19. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: BDD Group Holding AG, Zug/CH
Erstanmelder: Berolina Drug Development AB,
Svedala/SE

Bezeichnung: Deuterierte Catecholaminderivate sowie diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel

IPC: C 07 C, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hintermeier

BEST AVAILABLE COPY

Deuterierte Catecholaminderivate sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate
sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Bekannte Vertreter der Catecholamine, wie das L-Dopa
(Levodopa) sowie dessen Carbonsäureester, werden unter
anderem zur Therapie von Morbus Parkinson und des
Restless-Legs-Syndroms eingesetzt. Ein solches
Arzneimittel, das Levodopa enthält ist beispielsweise
Dopaflex[®]. L-Dopa wirkt auf den Dopaminspiegel in den
Nervenzellen des Gehirns. Anders als Dopamin selbst kann
es die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird im Gehirn zu
Dopamin umgewandelt.

Weiterhin wird Levodopa in Arzneimitteln in Kombination
mit aktiven Zusatzstoffen verabreicht. Es werden
Kombinationen von Levodopa mit peripheren
Decarboxylasehemmern, mit Hemmstoffen für das Enzym
Catechol-O-Methyltransferase (COMT), mit Hemmstoffen für
das Enzym Monoaminoxidase (MAO) und für die Dopamin- β -
Hydroxylase verwendet.

In diesem Zusammenhang verwendete Decarboxylasehemmer
sind beispielsweise D,L-Serin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid); (-)-L- α -
Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure
(Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid,
Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-
2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid. Beispiele für
Kombinationspräparate aus Levodopa und
Decarboxylasehemmern sind unter anderem Madopar[®]
(Levodopa und Benserazid-Hydrochlorid) sowie Nacom[®]
(Levodopa und Carbidopa).

Beispiele für COMT-Hemmer sind Entacapon (Comtan®) und Cabergolin und häufig verwendete MAO-Hemmer sind Selegilin-Hydrochlorid, Moclobemid und Tranylcypromin.

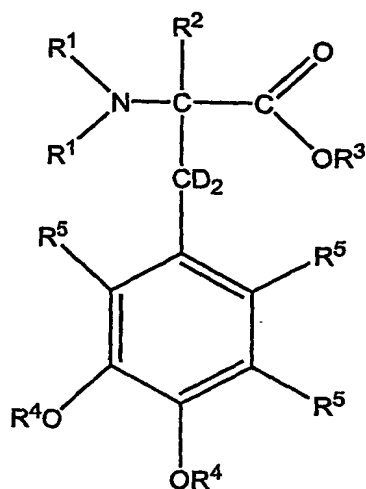
5 Als Hemmstoffe für die Dopamin- β -Hydroxylase werden Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat beschrieben (DE 2 049 115).

10 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, deuterierte Catecholaminderivate bereitzustellen, die gegenüber den bereits bekannten Verbindungen verbesserte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische
Eigenschaften aufweisen, sowie Catecholaminderivate bereitzustellen, die zur Prophylaxe von Psychosen, unter
15 anderem von Schizophrenie, eingesetzt werden können und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

20 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate wesentlich bessere pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen, als die undeuterierten Verbindungen und dass sie außerdem zur Prophylaxe von Psychosen eingesetzt werden können und zur
25 Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe also gelöst durch die Bereitstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

30



Formel I

5 worin R^1 H oder D ist, R^2 H oder D bedeutet, R^3 H, D, C_1 -
 C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis
 C_6 -Alkyl oder deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H
oder D bedeutet und R^5 H oder D ist.

10 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der
allgemeinen Formel I, wobei R^1 H oder D ist, R^2 H oder D
bedeutet, R^3 H, D, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -
Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder
deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H oder D
15 bedeutet und R^5 D ist.

Insbesondere bevorzugt sind deuterierte
Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I,
wobei R^1 H oder D ist, R^2 D bedeutet, R^3 D, C_1 - bis C_6 -
20 Alkyl oder C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis C_6 -
Alkyl oder deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H
oder D bedeutet und R^5 D ist.

Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate
25 gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R^1 H oder D ist, R^2
D bedeutet, R^3 H, D, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -

Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

5 Besonders vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

10 Weiterhin vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Methyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

15 Insbesondere vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Ethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

20 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

25 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

30 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

35

Besonders bevorzugt sind folgende deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I:

5 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester,

10 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäureethylester,

15 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuteromethylester,

20 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure,

30 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäureethylester,

35 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester,

5 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

10 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure,

15 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester,

20 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester,

30 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-di-
deuteroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

35 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Behandlung von

5 Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-
10 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung der deuterierten
15 Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter
20 Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer
25 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Vorteilhaft ist es, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der
35 Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy-

5 α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 Insbesondere vorteilhaft ist es außerdem, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15 Bevorzugt ist es auch, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20 Besonders bevorzugt ist es weiterhin, wenn der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der
30 Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

35 Eine anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die

erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Dopaminmangelkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter

5 Tyrosindecaboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer
10 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische
15 Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-
20 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische
35 Zusammensetzung, bei der es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Weiterhin bevorzugt ist eine pharmazeutische
35 Zusammensetzung bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -

Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure
(Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid,
Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-
2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren
5 physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon
10 und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher
Salze.

Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer
15 ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin,
Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.

Außerdem bevorzugt ist eine pharmazeutische
20 Zusammensetzung, bei welcher der β -Hydroxylase-Hemmer
ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-
5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher
Salze.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung
der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate
sowie deren physiologisch verträglicher Salze zum Einsatz
bei der Prophylaxe von Psychosen, insbesondere bei
30 prädisponierten Patienten, zur Prophylaxe eines Rückfalls
und insbesondere auch zur Behandlung von akuten
Psychosen, zum Beispiel mit Negativsymptomatik.

Besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
35 deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination
mit einem oder mehreren Enzymhemmer, zum Einsatz bei der

Prophylaxe von Psychosen und zum Einsatz bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik.

5 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
deren physiologisch verträglicher Salze, wenn es sich bei
dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um
Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer
10 und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

15 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der
Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe,
bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-
hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy-
 α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-
20 trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.

25 Vorteilhaft ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
deuterierten Catecholaminderivate sowie deren
physiologisch verträglicher Salze, wenn der Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon
und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher
Salze.

30 Weiterhin vorteilhaft ist hierbei die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der
Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe,
35 bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin
sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der β -
5 Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-
butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung
der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate
sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur
Herstellung von Arzneimitteln zum Einsatz bei der
Prophylaxe von Psychosen.

15 Ein noch weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine
pharmazeutische Zusammensetzung, welche die
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren
physiologisch verträgliche Salze zum Einsatz bei der
Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten
20 Psychose, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und
Zusatzstoffen, enthält.

25 Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische
Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen
deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch
verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur
Therapie von akuten Psychosen, sowie einen oder mehrere
Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs-
und Zusatzstoffen, enthält.

30 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher es sich bei dem Enzymhemmer
bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder
Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
35 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer
handelt.

Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Insbesondere vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erfolgt in Anlehnung an Binns et al., J. Chem. Soc. (C), 1970, Seiten 1134-1138, wo unter anderem die Herstellung von racemischer 2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure beschrieben wird. Ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzoesäureethylester wird Dideutero-(3,4-

dimethoxyphenyl)methan durch die Umsetzung mit Lithiumaluminiumdeuterid hergestellt. Daraus wird durch Reaktion mit Thionylchlorid 4-(Chlordideuteromethyl)-1,2-dimethoxybenzol erzeugt, das mit dem Natriumsalz von Acetamidomalonsäurediethylester zu deuteriertem 3,4-Dimethoxybenzylacetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, der durch die Behandlung mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung in D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure umgewandelt wird. Die erfindungsgemäße Aufgabe, das L-Enantiomere der in β,β -Position dideuterierten Aminosäure herzustellen konnte dadurch gelöst werden, dass an dieser Stelle eine Racematspaltung analog zu dem in der Patentschrift CH 59098 offenbarten Verfahren vorgenommen wurde. Es wurde gefunden, dass auch L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure sehr gut durch Kristallbildung mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin aus der Lösung isoliert werden kann. Aus der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wurde dann durch eine schonende Etherspaltung, analog zu Jung et al., J. Org. Chem., Vol. 42, Nr. 23, 1977, S. 3761-3764, die erfindungsgemäße L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erhalten. Aus dieser Aminosäure wurden anschließend bei niedriger Temperatur durch Umsetzung mit Thionylchlorid und deuteriertem oder undeuteriertem Alkohol die erfindungsgemäßen Ester der in β -Position dideuterierten Verbindung hergestellt.

Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass aus der Mutterlauge der Racematspaltung die verbliebene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure isoliert werden konnte, die nach der Etherspaltung als Edukt für die Herstellung weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden konnte.

Weiterhin dient L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure als Edukt für die zusätzliche Deuterierung im Phenylring der Aminosäure, indem die Verbindung analog zu Vining et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XVIII, Nr. 11, 1981, S. 1683-1692, bei 190 °C im Autoklav mit D₂O zur Reaktion gebracht wird. Die erhaltene L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)-propionsäure wurde dann, wie oben beschrieben, in die erfindungsgemäßen Ester überführt. In Anlehnung an EP 610595 wurde bei der Esterherstellung bzw. -isolierung durch Zugabe von Antioxidationsmittel die Stabilität der gewonnen Ester erhöht.

Die durch die oben beschriebene Racematspaltung erhaltene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure wurde analog der L-Verbindung in die Dihydroxyaminosäure überführt und dann verwendet, um die in α -Position deuterierten, erfindungsgemäßen Verbindungen zu erzeugen, indem analog zu Chen et al., Biotechnology Letters, Vol. 14, Nr. 4, 1992, S. 269-274 eine Racemisierung mit gleichzeitiger Deuterierung erfolgte. Hierzu wurde D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit Benzaldehyd in deuterierter Essigsäure umgesetzt. Die als Racemat vorliegenden, in α -Position deuterierten D- und L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuren wurden zu den entsprechenden Methylestern umgesetzt und mittels Alcalase getrennt, indem enzymatisch der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester zur Carbonsäure hydrolysiert wurde und der Methylester der D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure unumgesetzt verblieb. Die Trennung der Verbindungen erfolgte mittels HPLC.

Die isolierte L-2-Acetylamino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure wurde in die erfindungsgemäßen Ester überführt bzw. entsprechend des oben bereits erläuterten Verfahrens zusätzlich am Phenylring deuteriert um die erfindungsgemäße L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure zu erhalten, die wiederum in die erfindungsgemäßen Ester überführt wurde.

Der H/D-Austausch an den phenolischen OH-Gruppen und an der Aminogruppe wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus D₂O durchgeführt.

Zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate können übliche, physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure verwendet werden. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von

Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

5 Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base über-
führt werden. Von der freien Base lassen sich durch
10 Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz
15 überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch
Arzneimittel zur oralen, buccalen, sublingualen, nasalen,
20 rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation sowie zur Inhalation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten.

25 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der
30 gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten,
35 Lutschtabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen,

Pulver, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen oder Depotformen.

5 Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, 10 Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, 15 Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20 Entsprechend können Dragees, auch für kontrolliert oder verzögert freisetzende Zubereitungsformen, durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt 25 werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30 Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose 35 oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können

beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

Herstellung von L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propionsäure

Analog zum Verfahren für die undeuterte Verbindung werden zu 3,85 g D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure 50 ml Aceton hinzugefügt und die Lösung wird erwärmt. Zu dieser warmen Lösung werden 0,865 g (R)-(+)-1-Phenylethylamin, gelöst in 5 ml Aceton, hinzugefügt. Durch Zugabe von wenig Methanol wird ausgefallenes Salz wieder in Lösung gebracht. Das Methanol wird durch mehrmaliges Einengen des Reaktionsansatzes entfernt und das Volumen der Lösung durch Zugabe von Aceton auf 50 ml aufgefüllt. Zur Kristallisation des sich aus L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure und (R)-(+)-1-Phenylethylamin gebildeten Salzes wird der

Reaktionsansatz mit einem Glasstab gerieben und nach einsetzender Kristallisation für 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle werden abgetrennt, mit kaltem Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Es werden 2,6 g des Salzes isoliert.

Das Lösemittel wird von der verbliebenen Mutterlauge abdestilliert und der Rückstand aus D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

Ausbeute: 93%

Schmelzpunkt: 185-187 °C

$[\alpha]_D^{25} = +56,4^\circ$ (c = 1 in Methanol)

Das Salz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, indem 2,5 g in 15 ml einer 5%-igen Natriumhydroxidlösung gelöst werden. Das freigesetzte (R)-(+)-1-Phenylethylamin wird aus der Lösung durch Extraktion mit Petrolether entfernt. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure wird eine gesättigte Natriumchloridlösung hinzugefügt und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand kristallisiert über Nacht aus und man erhält L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure. Man erhält 1,48 g Produkt.

Ausbeute: 86%

Schmelzpunkt: 135-137 °C

$[\alpha]_D^{25} = +45,5^\circ$ (c = 1 in Methanol)

berechnet:

C: 57,98 % H: 7,11 % N: 5,20 %

gefunden:

C: 57,89 % H: 7,19 % N: 5,30 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 6,48 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,60 (s, 1H); 3,70 (s, 6H); 2,20 (s, 3H).

Beispiel 2

Herstellung von L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

5 1,35 g L-2-Acetylamin-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure werden in 17 ml Chloroform gelöst und anschließend mit 26,3 ml Iodtrimethylsilan versetzt. Der Reaktionsansatz wird auf 60 °C erhitzt und der Ablauf der Reaktion mittels NMR verfolgt. Nach 30 Stunden ist die
10 Reaktion beendet, der Ansatz wird filtriert und zum Filtrat werden 15 ml Methanol hinzugefügt. Nach 30 Stunden wird das Lösemittel entfernt und man isoliert 0,96 g Produkt.

Ausbeute: 96%

15 Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

20 C: 54,10 % H: 6,60 % N: 7,11 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,49 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,28 (s, 1H).

Beispiel 3

25 D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

Die in Beispiel 1 gewonnene D-2-Acetylamin-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird analog zu Beispiel 2 in die D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure überführt. Aus 1,2 g der Ausgangsverbindung werden 0,82 g der deuterierten Dihydroxyaminosäure isoliert.
30

Ausbeute: 92%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

35 $[\alpha]_D^{25} = +11,5^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

C: 54,31 % H: 6,55 % N: 7,10 %

5 ^{13}C -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ 41,0 (quint); 62,50 (s);
116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40
(s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Beispiel 4

10 Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
dihydroxyphenyl)propionsäure
1,99 g D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxy-
phenyl)propionsäure werden mit 50 ml einfach deuterierter
Essigsäure (CH_3COOD) versetzt und es werden 0,2 ml
15 Benzaldehyd hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird mit
Stickstoff gespült und anschließend für eine Stunde zum
Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktionszeit wird das
Lösemittel entfernt und der Rückstand mit 20 ml Ethanol
versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und
20 man isoliert 1,74 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
dihydroxyphenyl)propionsäure.

Ausbeute: 87%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

berechnet:

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

25 gefunden:

C: 53,90 % H: 7,12 % N: 7,04 %

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 6,47 (s, 1H); 6,59 (s, 1H);
6,52 (s, 1H); 7,8 (s, 1H).

30 Beispiel 5

Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester

2 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxy-
phenyl)propionsäure in 30 ml Methanol werden auf -10 °C
35 gekühlt und tropfenweise mit 1 ml Thionylchlorid
versetzt. Der Reaktionsansatz wird dann für 15 Stunden

auf 40 °C erwärmt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum von flüchtigen Substanzen befreit und es werden 10 ml Wasser und 15 ml einer Lösung aus 0,8 g Natriumhydrogencarbonat, 1 g Natriumsulfat und 1 mg Ascorbinsäure hinzugefügt.

5 Durch Zugabe einer verdünnten Natriumhydroxidlösung wird der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt. Das Produkt wird durch Extraktion mit sauerstofffreiem Essigsäureethylester, der 0,01% 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol enthält, in die organische Phase überführt.

10 Die organische Phase wird getrocknet und anschließend das Lösemittel abdestilliert. Dem Rückstand werden 50 ml sauerstofffreier Diethylether hinzugesetzt und nach Stehenlassen über Nacht scheidet sich der D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester ab. Nach Umkristallisation aus einem sauerstofffreiem, mit 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol versetzten, Methanol/ Diethylethergemisch werden 1,8 g Produkt isoliert.

15 Ausbeute: 85%

20 berechnet:

C: 56,06 % H: 7,53 % N: 6,54 %

gefunden:

C: 56,20 % H: 7,48 % N: 6,55 %

25 ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,48 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,80 (s, 3H).

Beispiel 6

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

30 1,07 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester werden in 30 ml einer 0,2-molaren Natriumbicarbonatlösung (pH 8,2) gelöst. Es werden 200 µl Alcalase hinzugesetzt und der pH-Wert der Lösung wird mittels eines Carbonat-Bicarbonatpuffers auf
35 diesem Wert gehalten. Der Reaktionsverlauf wird mittels HPLC kontrolliert und die Reaktion durch Zugabe von

Salzsäure beendet, als sich die Konzentration des Esters auf die Hälfte reduziert hatte. Die in der Lösung enthaltene trideuterierte Aminosäure wird von dem trideutierten Methylester chromatographisch unter Verwendung des Laufmittelgemischs Acetonitril/ 0,1% wässrige Trifluoressigsäure (15:85) abgetrennt und es werden 1,04 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure isoliert.

Ausbeute: 97%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

gefunden:

C: 53,83 % H: 7,12 % N: 6,91 %

^{13}C -NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 41,0 (quint); 62,40 (trip.); 116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Beispiel 7

Herstellung von L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure

In einem Autoklav werden 0,2 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit 10 ml D_2O versetzt. Der Autoklav wird evakuiert und für 24 Stunden auf eine Temperatur von 190 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit kaltem Aceton gewaschen und man isoliert 0,17 g Produkt.

Ausbeute: 84%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,5^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,19 % H: 8,43 % N: 6,89 %

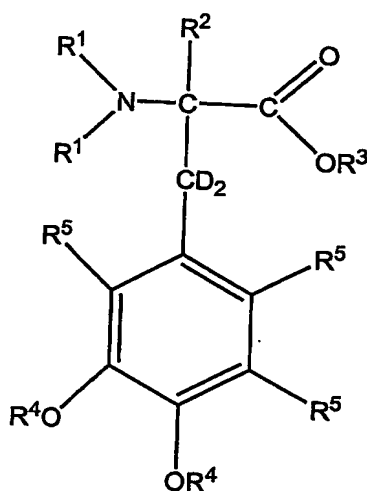
gefunden:

C: 53,30 % H: 8,31 % N: 7,00 %

^{13}C -NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 41,0 (quint); 62,40 (t); 116,30 (t); 117,20 (t); 121,70 (t); 133,80 (s); 141,30 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Patentansprüche

1. Deuterierte Catecholaminderivate der allgemeinen Formel I,



Formel I

wobei

R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ H, D, C₁-C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

2. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ H, D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

3. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁-

bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

5 4. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ H, D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

10 5. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

15 6. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Methyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

20 7. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Ethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

25 8. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

30 9. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

35 10. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

11. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure
- 5 12. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester
13. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester
- 10 14. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester
- 15 15. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester
16. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester
- 20 17. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester
- 25 18. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure
19. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester
- 30 20. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester
21. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester
- 35 22. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester

23. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester
- 5 24. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester
- 10 25. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure
- 15 26. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester
- 20 27. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester
- 25 28. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester
- 30 29. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester
- 35 30. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester
31. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeutero-
cyclohexylester
32. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dideuteroxyphenyl)propionsäure-
perdeuterocyclohexylester
33. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester

34. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.
35. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.
36. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 35 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

37. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
38. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
39. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
40. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
41. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren

physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

5

42. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

10

15

43. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

20

25

30

44. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

35

- 5 45. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 10
- 15 46. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 20 47. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 25 48. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
- 30
- 35 49. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch der Schizophrenie sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei

Negativsymptomatik und insbesondere auch Schizophrenie.

5 50. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem oder mehreren Enzymhemmer, zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik.

10

15 51. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 50 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

20

25 52. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

30

35 52. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

53. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

54. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

55. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik.

56. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

57. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik sowie

einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

58. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 57,
dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem
Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um
Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-
Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.
59. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58,
dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer
ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-
Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid
(Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -
methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.
60. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58,
dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus
Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.
61. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58,
dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-
Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus
Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.
62. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58,
dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer
ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und

Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung deuterierter Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch Schizophrenie sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik, insbesondere auch Schizophrenie.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, welche deuterierte Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

Zusätzlich betrifft die Erfindung die Kombination der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate mit
Enzymhemmern zur Behandlung von Dopaminmangelkrankungen
bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder
5 gestörter Tyrosindecaboxylase beruhen wie Morbus
Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung
der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der
Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der
neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen,
10 von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler
Systematrophie sowie zum Einsatz bei der Prophylaxe von
Psychosen sowie bei akuten Psychosen, vorzugsweise
Psychosen mit Negativsymptomatik, sowie in
pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von
15 Dopaminmangelkrankungen bzw. Erkrankungen die auf
gestörtem Tyrosintransport oder gestörter
Tyrosindecaboxylase beruhen wie Morbus Parkinson,
Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der
Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-
20 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome
chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer
Lateralsklerose und von multipler Systematrophie sowie
zum Einsatz bei der Prophylaxe von Psychosen sowie bei
akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit
25 Negativsymptomatik.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.